

# 肥満は脳幹の時計遺伝子の日内発現様式を変調させる

著者	金子 慶三
号	78
学位授与番号	2656
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/45882">http://hdl.handle.net/10097/45882</a>

氏 名（本籍）	かね 金	こ 子	けい 慶	そう 三
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 博 第 2 6 5 6 号			
学位授与年月日	平 成 21 年 3 月 25 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	肥満は脳幹の時計遺伝子の日内発現様式を変調させる			

	(主 査)			
論 文 審 査 委 員	教授 岡	芳 知	教授 曾	良 一 郎
	教授 福 土	審		

## 論文内容要旨

近年、肥満症患者や2型糖尿病患者の爆発的増加が社会的な重要課題となっており、その病態に関する研究の重要性はますます高まってきた。摂食行動や糖・脂質代謝などのエネルギー代謝の主要な要素は、日内リズムを呈することが知られている。現在まで、生体の日内リズムに関わる時計遺伝子の異常により肥満や糖尿病が誘導されるという報告がなされてきた。逆に、肥満、糖尿病が、肝臓や脂肪組織などの末梢臓器の時計遺伝子の発現リズムを変調させることも示されている。さらに、肥満、糖尿病は、中枢神経系がその制御に関与する睡眠や、摂食行動パターンにも影響を及ぼすことが報告されており、中枢神経系の時計遺伝子の発現様式にも変化をもたらすことが予想されるが、我々の知りうる限り、そのことを示した報告は無い。我々はこれらのことに注目し、下位脳幹延髄にあるNTS (nucleus of the solitary tract; 孤束核) における時計遺伝子の日内発現様式が、肥満により変化しうるかどうかについて検討した。なぜなら、NTSは末梢からの神経やホルモンなどの液性因子を受容する中枢神経系の主要な部位であり、近年、NTSにおける神経活動が、個体のエネルギー代謝に関与しているとの報告が多数あるからである。

実験動物は、対照として野生型(非肥満)のC57BL/6マウスを、肥満マウスとして、KK-A<sup>y</sup>マウス、*ob/ob*マウス、高脂肪食負荷マウスを用いた。4時間おきに脳サンプルを採取し、レーザーマイクロディセクション法にて、NTSを回収した。時計遺伝子の発現様式は定量的リアルタイムPCRを用い、mRNAレベルで検討した。非肥満C57BL/6マウスにおいて、NTSの時計遺伝子(*Npas 2*, *Bmal 1*, *Per 1*, *Per 2*, *Rev-erb α*)は24時間のリズムを刻んでいた。一方、肥満マウスのNTSでは*Bmal 1*, *Rev-erb α*などの時計遺伝子の発現様式が変調していた。加えて、代謝に関わり*Bmal 1*の転写を誘導するPPAR $\alpha$  (proliferator-activated receptor  $\alpha$ )は肥満モデルマウスのNTSで活性が上昇しており、時計遺伝子発現の変化に関与している可能性が示唆された。また、神経細胞の活動性に関与するカルシウム感受性カリウムチャンネルやチロシン水酸化酵素は時計遺伝子によって発現が制御されていることが知られているが、これらの日内発現量・リズムは肥満マウスのNTSで減弱していた。

以上より、肥満における時計遺伝子の日内発現様式の変調が、神経細胞の活動性の変化につながり得ることが示唆された。これらは、肥満が中枢神経系の時計遺伝子の日内発現様式に影響を与えることを示した初めての報告である。

## 審 査 結 果 の 要 旨

近年、肥満症患者や2型糖尿病患者の爆発的増加が社会的重要な課題となっており、その病態に関する研究の重要性はますます高まってきている。摂食行動や糖・脂質代謝などのエネルギー代謝の主要な要素は、日内リズムを呈することが知られている。現在まで、生体の日内リズムに関わる時計遺伝子の異常により肥満や糖尿病が誘導されるという報告がなされてきた。逆に、肥満、糖尿病が、肝臓や脂肪組織などの末梢臓器の時計遺伝子の発現リズムを変調させることも示されている。さらに、肥満、糖尿病は、中枢神経系がその制御に関与する睡眠や、摂食行動パターンにも影響を及ぼすことが報告されており、中枢神経系の時計遺伝子の発現様式にも変化をもたらすことが予想されるが、私の知りうる限り、そのことを示した報告は無い。私はこれらのことに注目し、下位脳幹延髄にあるNTS (nucleus of the solitary tract; 孤束核) における時計遺伝子の日内発現様式が、肥満により変化しうるかどうかにについて検討した。なぜなら、NTSは末梢からの神経やホルモンなどの液性因子を受容する中枢神経系の主要な部位であり、近年、NTSにおける神経活動が、個体のエネルギー代謝に関与していることが多数報告されているからである。

実験動物は、対照として野生型（非肥満）のC57BL/6マウスを、肥満マウスとして、KK-A<sup>y</sup>マウス、*ob/ob*マウス、高脂肪食負荷マウスを用いた。4時間おきに脳サンプルを採取し、レーザーマイクロディセクション法にて、NTSを回収した。時計遺伝子の発現様式は定量的リアルタイムPCRを用い、mRNAレベルで検討した。非肥満C57BL/6マウスにおいて、NTSの時計遺伝子 (*Npas 2*, *Bmal 1*, *Per 1*, *Per 2*, *Rev-erb  $\alpha$* ) は24時間のリズムを刻んでいた。一方、肥満マウスのNTSでは上記時計遺伝子の発現様式が変調していた。加えて、時計遺伝子の転写に関与するPPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ) は肥満モデルマウスのNTSで活性が上昇しており、時計遺伝子発現の変化に関与している可能性が示唆された。また、神経細胞の活動性に関与するカルシウム感受性カリウムチャネルやチロシン水酸化酵素は時計遺伝子によって発現が制御されていることが知られているが、これらの日内発現量・リズムは肥満マウスのNTSで減弱していた。

本研究により、肥満における時計遺伝子の日内発現様式の変調が、神経細胞の活動性の変化につながり得ることが示唆された。これらは、肥満が中枢神経系の時計遺伝子の日内発現様式に影響を与えることを示した初めての報告である。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

